

# Perzistentna infekcija uzrokovana klamidijom trahomatis – prikaz bolesnice

**Martina VARGOVIĆ, dr. med.,  
znanstveni novak  
Miram PASINI, dr. med.,  
znanstveni novak**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran  
Mihaljević", Zagreb

## Ključne riječi

*Chlamydia trachomatis*  
perzistentna infekcija  
dijagnostika  
terapija

## Key words

*Chlamydia trachomatis*  
persistent infection  
diagnosis  
therapy

**Primljeno:** 2010–09–13

**Received:** 2010–09–13

**Prihvaćeno:** 2010–09–30

**Accepted:** 2010–09–30

## Prikaz bolesnika

Infekcija klamidijom trahomatis načešća je spolno prenosiva bakterijska infekcija u svijetu. Većina zaraženih ima asimptomatsku infekciju, što znači da se bolest otkrije tek nakon što nastanu komplikacije, a zaražena osoba dugo ostaje izvor infekcije.

Prikazali smo 67-godišnju bolesnicu s asimptomatskom infekcijom, kod koje je obrisak endocerviksa bio pozitivan na *C. trachomatis*. Bolesnica je već liječena azitromicinom peroralno radi infekcije *C. trachomatis*. Nakon liječenja imala je negativan nalaz obriska endocerviksa na *C. trachomatis*. Sada se opet liječi azitromicinom parenteralno i otpušta iz bolnice. Nakon mjesec dana kontrolni obrisak cerviksa je ponovno bio pozitivan na *C. trachomatis*. Primijenjena je terapija ofloksacinom u trajanju od 14 dana, nakon koje je kontrolni obrisak negativan.

Ne možemo sa sigurnošću reći da li se kod bolesnice radilo o reinfekciji, reakivaciji perzistentne klamidijske infekcije ili razvoju soja rezistentnog na azitromicin.

## Persistent *Chlamydia trachomatis* infection – a case report

### Case report

*Chlamydia trachomatis* genital infection is the most common bacterial sexually transmitted infection worldwide. The majority of patients infected with *C. trachomatis* are asymptomatic and significant proportion of them remain undiagnosed and can develop complications of infection.

We report a 67-year-old patient with asymptomatic infection and endocervical swab positive for *C. trachomatis*. The patient had already received azithromycin orally for *C. trachomatis* infection. After administered treatment, endocervical swab proved negative for *C. trachomatis*. The patient was now again treated with azithromycin parenterally and was discharged from hospital. One month later, the control endocervical swab was again positive for *C. trachomatis*. Ofloxacin was administered for 14 days, after which the control swab was negative. We speculate that this was a case of persistent *C. trachomatis* infection that wasn't recognized in her younger age. Screening for chlamydial infection might reduce the incidence of complications such as chronic pelvic pain.

## Uvod

Infekcija klamidijom trahomatis najčešća je spolno prenosiva bakterijska infekcija u svijetu. Godišnje se bilježi 50 milijuna novoinficiranih sa stopom prevalencije višom od 10 % u seksualno aktivnih adolescentnih djevojaka (u Hrvatskoj 4–16 %). Prijavljivanje klamidijskih infekcija je od 1991. g. u Hrvatskoj obavezno. Prema podacima Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2005. g. je prijavljeno 737 novih simptomatskih infekcija, 2006. g. 966, 2007. g. 374, 2008. g. 549, a 2009. g. 463 novih simptomatskih infekcija uzrokovanih *C. trachomatis*.

*C. trachomatis* jedan je od četiri specijesa u rodu *Chlamydia* (*C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*). Može se razvrstati u 18 serovara prema tipizaciji pomoću monoklonskih protutijela. Serovari A, B, Ba i C su povezani sa trahomom, serovari D-K su povezani sa urogenitalnim infekcijama, a serovari L1-L3 s veneričnim limfogranulomom.

Klamidijska infekcija je vodeći uzrok sljepoće i infertiliteta koji se mogu prevenirati. Glavni izvor infekcije su asimptomatski bolesnici koji, kod žena, čine 70 % inficiranih. Simptomatska infekcija se u žena najčešće klinički prezentira s obilnijim mukopurulentnim cervikalnim iscjedkom, dizurijom, dispareunijom, bolovima u donjem

dijelu trbuha, abnormalnim vaginalnim krvarenjem ili proktitisom. Ukoliko se ne otkrije, dolazi do infekcije gornjih dijelova ženskog spolnog sustava, endometritisa, upalne zdjelične bolesti (eng. *pelvic inflammatory disease*, PID) iz koje se mogu razviti neplodnost, ektopična trudnoća i kronična zdjelična bol povezana s priraslicama jajovoda i jajnika. Osim navedenog *C. trachomatis* može uzrokovati infekcije oka i reaktivni artritis. Najnovija istraživanja upućuju na molekularne mehanizme onkogeneze kod infekcije *C. trachomatis*, a time i povezanost s rakom vrata maternice. [1]

Urogenitalna infekcija uzrokovana *C. trachomatis* se dijagnosticira DNK amplifikacijskim testovima (PCR), izolacijom na staničnim kulturama (McCoy heLa, HL, Hep2), detekcijom antigena i hibridizacijom nukleinskih kiselina te serološkim metodama. [2]

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kriteriji za izbor lijeka za svaku spolno prenosivu bolest i spolno prenosivu infekciju su: visoka djelotvornost lijeka (više od 95 % učinkovitosti), niska cijena, prihvatljiva toksičnost i podnošljivost, mala mogućnost poticanja rezistencije, jednostavna primjena, po mogućnosti peroralna, mogućnost primjene kod trudnica, mala mogućnost slučajnog propuštanja uzimanja lijeka, djelotvornost lijeka i na druge spolno prenosive bolesti [3]. Prema tome u liječenju infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* rabimo: makrolide (azitromicin), tetracikline (doksiciklin), fluorokinolone (ofloksacin), linkozamide (klindamicin), aminopeniciline (ampicilin) i sulfonamide. Rezistencija *C. trachomatis* na spomenute lijekove je rijetka i opisana u svega nekoliko objavljenih radova. [4–6]

## Prikaz bolesnice

Šezdesetsedmogodišnja bolesnica je hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" radi liječenja opetovano pozitivnog nalaza *C. trachomatis* iz obriska vrata maternice. Od tegoba navodi samo povremeno i blago peckanje i svrbež vanjskog spolovila. Cijelo je vrijeme afebrilna i dobrog općeg stanja. Unatrag tri godine liječi se u urološkoj ambulanti Klinike radi učestalih urogenitalnih infekcija. Do sada je imala ukupno dva puta pozitivan nalaz *C. trachomatis* iz obriska vrata maternice što je liječeno ambulantno azitromicinom peroralno. Od ostalih bolesti ima hipertenziju i migrenu. Dobro je apetita, stolica je uredna. Imala je jedan porod i jedan arteficialni pobačaj, u menopauzi je zadnjih 16 godina. Ginekološki se redovito kontrolira, Papa obrisak je uredan. Živi sama, nema partnera, ponekad ide u toplice. Od terapije uzima: Lacipil 1 × 1/2 tbl navčer, Concor 1 × 1 tbl ujutro, Tegretol 1 × 1/2 tbl navečer. Alergična je na penicilin. Po dolasku je bila dobrog općeg stanja, orijentirana, pokretna, kardiopulmonalno kompenzirana, afebrilna, bez osipa. Trbuh mekane stijenke, bezbolan, bez organomegalije, lumbalna sukusija obostrano bezbolna. Ostali somatski i

neurološki status je bio uredan. Osnovni laboratorijski nalazi bili su u granicama referentnih vrijednosti. Pregledni urin je bio uredan, a bakteriološki sterilan. Obrisak vrata maternice na *C. trachomatis* DNK hibridizacijom je bio pozitivan. Prvog dana je započeta terapija azitromicinom 1 × 500 mg iv 1., 3. i 7. dan (ukupno 3 doze) i klindamicinom 2 × 900 mg i.v. cijelo vrijeme boravka, nakon čega dolazi do iščezavanja kod prijema prisutnih nespecifičnih tegoba te se bolesnica otpušta kući uz preporuku kontrole obriska vrata maternice za mjesec dana što je sukladno preporukama iz literature. Kontrolni nalaz obriska vrata maternice na *C. trachomatis* bio je pozitivan, ambulantno je ordinirana terapija ofloksacinom 1 × 400 mg kroz 15 dana. Tri mjeseca po završetku terapije bolesnica je imala negativan nalaz obriska endocerviksa na *C. trachomatis*.

## Rasprava

U Hrvatskoj se bilježi pad detektiranih klamidijskih infekcija čemu pridonose bolja informiranost žena i s tim u vezi učinkovitija prevencija. Pitanje je koliko je to posljedica učestalijih asimptomatskih infekcija i podprijavljivanja.

*C. trachomatis* kao unutarstanična bakterija ima afinitet prema stanicama pločastog i cilindričnog epitela. U izvanstaničnom miljeu je u obliku tzv. elementarnog tjelešca (ET) što je metabolički neaktivna infektivna čestica veličine 300 – 400 nm. Jednom kada uđe u stanicu domaćina transformira se u neinfektivnu česticu tzv. retikularno tjelešce (RT) veličine 800 – 1000 nm. Kada se u stanici diobom stvori dovoljan broj RT, neke se transformiraju natrag u ET koja izlaze iz zaražene stanice i inficiraju druge. Pod određenim uvjetima *C. trachomatis* se unutar stanice domaćina može pretvoriti u tzv. perzistentna tjelešca koja su u stvari povećana RT, tada govorimo o perzistentnoj infekciji i time završava razvojni ciklus. *In vitro* se ovaj proces može potaknuti stvaranjem deficitarne podloge, djelovanjem antibiotika, upotrebom imunoloških preparata kao što je interferon  $\gamma$ . Čimbenici koji pogoduju razvoju perzistentne klamidijske infekcije kod liječenih bolesnika su: trajanje infekcije dulje od dva mjeseca, prethodne epizode urogenitalne infekcije uzrokovane *C. trachomatis*, neučinkovitost prethodno provedene antimikrobne terapije, liječenje pratećih bolesti tj. uporaba antibiotika neučinkovitih na *C. trachomatis*, insuficijencija imunskog sustava te izostanak klamidijske infekcije kod spolnog partnera. [7]

Preporuke za liječenje infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* kod žena su sljedeće: za mukopurulentni cervicitis azitromicin 1 × 1,0 gram per os jednokratno ili doksiciklin 2 × 100 mg per os kroz sedam dana, alternativna terapija je ofloksacin 2 × 300 mg ili 1 × 400 mg per os kroz 7 dana. Kod perzistentnih infekcija primjenjuje se pulsna terapija azitromicinom 1 × 1 gram per os tjedno kroz tri tjedna

(ukupno 3 g) ili doksiciklin  $2 \times 100$  mg per os kroz 15 dana ili dulje [8–10]. Bakteriološka eradikacija kod ovakvog liječenja je do 96 %.

Rezistencija *C. trachomatis* in vivo na antimikrobnu terapiju je rijetka pojava. U nekoliko objavljenih radova je opisana tzv. heterotipna rezistencija što znači da se subkulativacijom rezistentnog soja dobiva heterogena populacija rezistentnih i dobro osjetljivih bakterija od kojih samo 1 % preživljava visoke koncentracije antimikrobnih lijekova. Nasuprot tome, tzv. homotipna rezistencija se odnosi na pojavu homogene populacije rezistentnih uzročnika, ali takva rezistencija do sada nije opisana u ljudi nego samo na životinjskom modelu. Procjena antimikrobne rezistencije in vitro i ishoda liječenja otežana je nedostatkom standardizacije testova kao i činjenicom da in vitro rezistencija ne mora korelirati s kliničkim ishodom što je danas jedan od glavnih izazova za znanstvenike. [11]

U ovom smo radu prikazali bolesnicu s urogenitalnom infekcijom uzrokovanom *C. trachomatis*. Negativan nalaz obriska cerviksa je postignut ofloksacinom nakon dva neuspjela pokušaja liječenja azitromicinom. Ne može se sa sigurnošću reći da li se radi o soju rezistentnom na azitromicin ili perzistentnoj infekciji, a u obzir dolazi i reinfekcija.

## Literatura

- [1] Schlott T, Eiffert H, Böhne W i sur. Chlamydia trachomatis modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and onco-
- gene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. Gynecol Oncol 2005; 98(3): 409–19.
- [2] Manavi K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20(6): 941–51.
- [3] World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infection. Geneva: WHO; 2003.
- [4] Jones RB, Vander Der Pol B, Martin DH, Shepard MK. Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics. J infect Dis 1990; 16(2): 1309–15.
- [5] Leferve JC, Lepargneur JP, Guion D, Bei S. Tetracycline resistant Chlamydia trachomatis in Toulouse, France. Pathol Biol 1997; 45: 376–8.
- [6] Somani J, Bhullar VA, Workowski KA, Farshy CE, Black CM. Multiple drug resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. J Infect Dis 2000; 181: 1421–7.
- [7] Gombert M. Persistent Chlamydial infection. Medicus 2003; 12(2): 179–188.
- [8] Škerk V, Krhen I, Francetić I, Baršić B, Vrić H. New view on the treatment of sexually transmitted diseases with azithromycin. Medicus 2004; 13(2): 111–117.
- [9] Škerk V, Žigman T. Bacterial sexually transmitted diseases as a risk factor for cervical cancer: contemporary therapeutic. Medicus 2006; 15 (2): 309–316.
- [10] Škerk V, Schönwald S, Krhen I, i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. J Chemother 2001; 13(6): 664–5.
- [11] Sternak Ljubin S, Škerk V. Određivanje antimikrobne rezistencije Chlamydia trachomatis i primjena dosadašnjih spoznaja u svakodnevnoj praksi. Med Glas 2010; 7 (1): 26–31.